

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-229874

⑪ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)10月14日

C 07 D 279/16
// C 07 D 281/10

7330-4C
7330-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 ベンゾチアジン誘導体の製造方法

⑮ 特 願 昭60-69106

⑯ 出 願 昭60(1985)4月3日

⑰ 発 明 者 大 塚 要 造 東京都大田区田園調布2-11-15

⑱ 発 明 者 内 藤 賢 治 横浜市港南区芹が谷2-23-4-41 三枝木台団地

⑲ 発 明 者 森 田 正 柏市南柏2-9-10

⑳ 出 願 人 東菱薬品工業株式会社 東京都千代田区有楽町1丁目10番1号

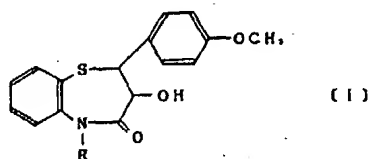
明 細 書

1 発明の名称

ベンゾチアジン誘導体の製造方法

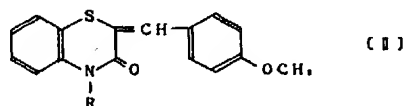
2 特許請求の範囲

一般式



(式中、Rは水素、低級アルキル又は2-ジメチルアミノエチル基を示す)

で表される化合物(I)のシス-d体を、有機スルホン酸クロリドと反応させることを特徴とする、一般式

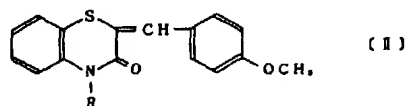


(式中、Rは前記と同じ)

で表される化合物(II)の製造方法。

3 発明の詳細な説明

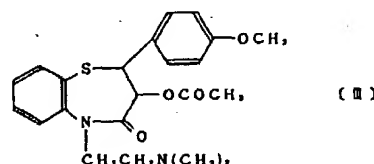
本発明は、一般式(II)



(式中、Rは水素、低級アルキル又は2-ジメチルアミノエチル基を示す)

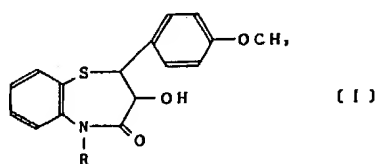
で表される2-(4-メトキシフェニルメチリデン)-2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン及びそのN-置換体の製造方法に関するものである。

現在、血管拡張剤として労作性狭心症、陳旧性心筋梗塞における狭心症の改善に用いられている塩酸シルチアゼムは、式(III)



で示される光学活性体のうち、シス-d体のみが有用である。従って、塩酸シルチアゼムの製造にあたっては、光学活性原料からの不斉合成を行うか、合成過程のどこかで光学分割を行う必要がある。前者の方法として、例えば特開昭59-196863号が知られているが、合成には高価な試薬と多段階の反応操作を必要とし、到底実用的とはいえない。又、後者の方法のうち、光学分割については幾つかの方法が知られているが、光学分割で副生するシス-

Ⅱ体を異性化して再利用する方法については全く知られていない。本発明者らは、一般式〔Ⅰ〕



(式中、Rは前記と同じ)

で表される2-(4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン及びそのN-置換体のシス-Ⅱ体を化合物〔Ⅱ〕に誘導することを基本とする異性化反応を行わせて化合物〔Ⅰ〕のシス-dⅡ体に変換し、再び塩酸ジルチアゼムの合成中間体に供する方法を見出し、本発明を完成したものである。本発明により、塩酸ジルチアゼムを安価に製造できるだけでなく、貴重な資源を大量に廃棄することなく生産を行える点で、工業的に極めて有用である。

7員環化合物〔Ⅰ〕(R=H)をピリジン-SOCl₂中で処理すると、14%の収率で6員環化合物〔Ⅱ〕を与えることは既知である〔H. Kugita, H. Inoue, M. Ikezaki, S. Takeo, Chem. Pharm. Bull., 18, 2028(1970)〕が実用性に乏しい。本発明者らは、化合物〔Ⅰ〕を有機スルホン酸クロリドと処理することにより化合物〔Ⅱ〕を高収率で与えることを見出したものである。有機スルホン酸クロリドとしては、ベンゼンスルホンクロリドやナ

038号)も、ニトロ基を還元して上記シス-2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-3-(2-アミノフェニルチオ)プロピオン酸に誘導した後、同様に閉環反応に付して式〔Ⅰ〕の化合物を得ることができる。更にこのものは、他の塩酸ジルチアゼム合成中間体であるシス-2-(4-メトキシフェニル)-3-アセチルオキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オンを稀アルカリ水溶液と処理することにより得ることができる。

一方、異性化後の化合物〔Ⅰ〕はアルコール性アルカリと処理することにより、容易に上記2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-3-(2-アミノフェニルチオ)プロピオン酸に戻して光学分割に付することができ(参考例参照)、又、2-(4-メトキシフェニル)-3-アセトキシ-5-(2-ジメチルアミノエチル)-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オンに誘導してから光学分割(例えば特開昭58-32872号又は特開昭59-20273号)して、所望する塩酸ジルチアゼムを得ることができる。

以上のように、不斉炭素2個を持つ化合物〔Ⅰ〕のシス-Ⅱ体を、短い工程と簡単な操作により、シス構造を保持したままdⅡ体に変換できる本発明の方法は、工業的な塩酸ジルチアゼム製造に益すること大であり、本工程を繰り返すことにより、実質的にシス-dⅡ体のすべてをシス-dⅡ体に変換を可能とするものである。又、所望により、シス-dⅡ体をシス-Ⅱ体に変換することも、化学的に何等の変

化を加える必要がなく、本発明の範囲において実施可能である。

以下に実例を挙げて、本反応を更に詳しく説明する。

実施例 1
Ⅱ-シス-2-(4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン6.04g、ピリジン20mlの混合液に5℃でp-トルエンスルホンクロリド5.7gを含むピリジン15ml溶液を30分を要して滴下した。一夜放置後75℃で1.5時間加熱攪拌し、水0.7lに注ぎ室温下2時間攪拌後、析出結晶をろ取、乾燥し、2-(4-メトキシフェニルメチリデン)-2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オンの淡黄色針状晶3.75gを得た。

m.p. 205~208℃

IR(KBr) 3200, 1655cm⁻¹

NMR(d₆-DMSO, ppm) 3.85(s, 3H), 7.00~7.08(8H), 7.80(s, 1H)

実施例 2

Ⅱ-シス-2-(4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-5-(2-ジメチルアミノエチル)-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン1.1gをピリジン1.5mlに溶解し、水冷下ピリジン1.5ml及びp-トルエンスルホンクロリド0.64gの溶液を加え、水冷下3時間、室温下2時間攪拌した。次いで、水10mlを加え30分間攪拌し、酢酸エチルを加え、水洗、乾燥し、濃

縮した。次に、ピリジン6mlを加え、100℃で20時間加熱し、酢酸エチルを加え、水洗、乾燥、濃縮後、ベンゼンを加え、残ったピリジンを留去した。この操作を、ピリジン臭が消失するまで繰り返した。これをカラムクロマトにて精製し、2-(4-メトキシフェニルメチリデン)-4-(2-ジメチルアミノエチル)-2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オンの淡黄色針状晶660mgを得た。

m.p. 102~104℃

IR(KBr) 1635 cm⁻¹

NMR(CDCl₃, ppm) 2.38(s, 6H), 2.70(t, 2H), 3.85(s, 3H), 4.22(t, 2H), 6.95~7.70(8H), 7.82(s, 1H)

実施例 3

dl-シス-2-(4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン2.29gをピリジン20mlに溶解し、p-トルエンスルホンクロリド2.9gを加え、一夜撹拌した。次いで、水を加え、クロロホルム抽出し、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮乾固し、dl-シス-2-(4-メトキシフェニル)-3-p-トルエンスルホンオキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン3.0gを得た。

m.p. 148.5~150℃

IR(KBr) 1170、1685 cm⁻¹

m.p. 166~167℃ (dl体)

IR(KBr) 1670 cm⁻¹

NMR(CDCl₃, ppm) 2.00(d, J=9 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 4.50(ABq, J=7 Hz, 9 Hz, 1H), 5.10(d, J=7 Hz, 1H), 6.90~7.70(8H), 8.54(s, 1H)

参考例 2

2-(4-メトキシフェニルメチリデン)-2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン283mgをTHF20mlに溶解し、-10℃で30%過酸化水素0.15ml及びトリメチルシリルクロリド0.38mlを加え、室温で一夜放置した。次いで、水5mlを加え2時間撹拌後、適量の水素化ホウ素ナトリウムを加えた。30分後、酢酸エチル抽出し、水洗、乾燥、濃縮し、dl-シス-2-(4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン0.21gを得た。

参考例 3

dl-シス-2-(4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン0.9g、水5ml、エタノール5ml及び水酸化ナトリウム0.3gを混合し、70℃で4時間加熱撹拌した。冷後、水50mlに注加後、6N塩酸にてpH2.8とし、析出結晶をろ取、乾燥し、dl-2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-3-(2-アミノフェニルチオ)プロピオン酸0.9gを得た。

NMR(CDCl₃, ppm) 2.48(s, 3H), 3.40(s, 3H), 3.88(s, 3H), 5.12(d, J=7 Hz, 1H), 5.24(d, J=7 Hz, 1H), 6.80~7.80(8H)

上記で得た化合物1.8gをピリジン10mlに溶解し、100℃で15時間加熱撹拌した。この反応液に酢酸エチルを加え、水、希塩酸、水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮、カラムクロマトにて精製し、2-(4-メトキシフェニルメチリデン)-4-メチル-2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン0.97gを得た。

m.p. 85~90℃

IR(KBr) 1650 cm⁻¹

NMR(CDCl₃, ppm) 3.55(s, 3H), 3.85(s, 3H), 7.00~7.70(8H), 7.85(s, 1H)

参考例 1

2-(4-メトキシフェニルメチリデン)-2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン0.14gをTHF10mlに溶解し、30%過酸化水素0.1ml、濃塩酸3滴を氷冷下加え、24時間室温放置した。次いで水5mlを加え、2時間後アンモニア水でpH7.0とし、水素化ホウ素ナトリウム過剰量加え、20分後酢酸エチル抽出し、水洗乾燥後、濃縮し、dl-シス-2-(4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン0.1gを得た。